

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 45/06, 31/275 // (A61K 31/275 A61K 31:18) | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/19270 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. November 1992 (12.11.92) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00908 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. April 1992 (24.04.92) | | (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE). | |
| (30) Prioritätsdaten: P 41 14 330.2 2. Mai 1991 (02.05.91) DE | | (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. | |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE). | | Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. | |
| (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KIRCHENGAST, Michael [AU/DE]; Ifflandstrasse 16, D-6800 Mannheim 1 (DE). RUEBSAMEN, Klaus [DE/DE]; Kaiserstuhl 6, D-6730 Neustadt (DE). SCHMIED, Bernhard [DE/DE]; Taunusstrasse 20, D-6710 Frankenthal (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22 b, D-6831 Plankstadt (DE). | | | |
| (54) Title: NOVEL COMBINATION OF MEDICAMENTS | | | |
| (54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMBINATION | | | |
| (57) Abstract | | | |
| The description relates to combinations of medicaments of calcium/serotonin antagonists and thromboxane-A ₂ -receptors suitable for treating diseases. | | | |
| (57) Zusammenfassung | | | |
| Es werden Arzneimittelkombinationen aus Calcium-/Serotonin-Antagonisten und Thromboxan-A ₂ -Rezeptorantagonisten beschrieben, die sich zur Bekämpfung von Krankheiten eignen. | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|-----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| AU | Australien | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BB | Barbados | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BE | Belgien | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BJ | Benin | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | IE | Irland | RU | Russische Föderation |
| CA | Kanada | IT | Italien | SD | Sudan |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SE | Schweden |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SU | Soviet Union |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TC | Togo |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE* | Deutschland | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |
| ES | Spanien | MI | Mali | | |

Neue Arzneimittelkombination**Beschreibung**

5 Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neue Arzneimittelkombination zur Prophylaxe und Behandlung von koronarer Herzkrankheit und arterieller Verschlußkrankheit.

10 Calciumantagonisten sind ein wesentlicher Bestandteil fortschrittlicher Therapie der koronaren Herzkrankheit und des Myokardinfarktes (Handbuch der Inneren Medizin Band IX/3: Koronarerkrankungen Kapitel 33, Springer Verlag 1984; Spektrum Koronartherapeutika, Aesopus Verlag, Zug, 1985). Die therapeutische Wirkung der Calciumantagonisten beruht primär auf 15 einer gefäßerweiternden Wirkung, bedingt durch Hemmung des Calcium-Einstroms. Ursache der Gefäßkontraktion, insbesondere bei der koronaren Herzkrankheit, sind primär die vasoaktiven Substanzen Serotonin und Thromboxan-A₂, die als Folge einer Thrombozytenaktivierung im Bereich eines pathologisch veränderten 20 Blutgefäßes freigesetzt werden. Pathophysiologisch relevant ist dieser Prozeß durch seinen kaskadenartigen Verlauf, denn bereits geringste Mengen Thromboxan-A₂ reichen zur Aktivierung von Thrombozyten aus. Diese wiederum setzen Serotonin und TXA₂ in erheblicher Menge frei, wobei dieser Vorgang im Endstadium durch 25 die gleichzeitige Aktivierung der Gerinnungskaskade zum stabilen thrombotischen Gefäßverschluß führen kann. Im Tierexperiment kann dieser pathophysiologische Prozeß durch eine mechanisch induziert lokal begrenzte Läsion an einem arteriellen Blutgefäß in Verbindung mit einer definierten Stenose simuliert werden 30 (Circulation 54, 365 (1976). In diesem Modell konnte gezeigt werden, daß sowohl Calciumantagonisten allein als auch eine Kombination, bestehend aus Serotonin- und TXA₂-Rezeptor-Antagonisten die als Folge der Thrombozytenadhäsion und -Aggregation entstehenden zyklischen Blutflußveränderungen 35 reduzieren und besonders in hohen Dosen ganz verhindern (Circulation 78, 701 (1988), Circulation 79, 911 (1989), J. Pharmacol. Exper. Ther. 244, 1164 (1988).

Es wurde nun gefunden, daß sich durch Kombination der drei Wirkprinzipien in Form eines Calcium-/Serotonin-Antagonisten mit einem TXA₂-Rezeptorantagonisten eine Potenzierung der Wirkungen der Einzelsubstanzen erzielen läßt, die durch Addition der

5 Einzeleffekte nicht zu erklären ist.

Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die einen Calcium-/Serotonin-Antagonisten und einen Thromboxan-A₂-Rezeptorantagonisten enthalten.

10 Die Arzneimittel können als Kombinationspräparate zur gleichzeitigen Anwendung in fixer Kombination oder getrennt zur gleichzeitigen oder zeitlich abgestuften Anwendung vorliegen.

15 Calcium-/Serotonin-Rezeptorantagonisten sind solche Substanzen, die gleichzeitig als Calcium- und Serotonin-Rezeptorantagonisten wirken. Solche Substanzen lassen sich leicht in einem Screening-System finden, in dem die Substanzen zuerst auf calciumantagonistische und anschließend auf serotoninantagonistische Wirkung

20 geprüft werden. Als Calcium-Serotonin-Rezeptorantagonisten sind Gallopamil (Merck-Index, 11. Auflage, Nr. 4257), Verapamil (Merck-Index, 11. Auflage, Nr. 9851) 1[4-[3-[4-[Bis(4-fluorophenyl)-hydroxymethyl]-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-2-methyl-1-propanon (J. Med. Chem. 32, 105 (1989)) und besonders die in der

25 EP-OS 345 572 genannten Substanzen, vorzugsweise das (2S)-5-Hexylmethyldiamino-2-isopropyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-valeronitril (= A) zu nennen.

Als Thromboxan-A₂-Rezeptorantagonisten kommen beispielsweise

30 Daltroban (Merck-Index 11. Auflage, Nr. 2807), Sulotroban (Clin. Pharm. Therapeutics 39 (1986) 145), (3R)-3-(4-Fluorophenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-9-carbazolpropansäure (Bay U 3405, Arzneim-Forsch. (1989) 1519), [1R-[1 α (Z), 2 β , 3 β , 5 α]]-(+)-[5-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]-methoxyl]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-

35 cyclopentyl]-4-heptansäure (GR 32191, Thrombosis and Haemastasis, 61 (1989) 429), [(1 α (Z), 2 β , 5 α]-7]-5-[[1,1'-Biphenyl]-4-yl]-methoxy]-2-(4-morpholinyl)-3-oxocyclopentyl]-4-heptansäure), (AH 23848, Circulation 72 (1985) 1208), [1 β , 2 α (5Z), 3 α (1E)4 β]-7-[3-(3-cyclohexyl-3-hydroxy-1-propenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]-

40 hept-2-yl]-5-heptensäure (SQ 29548, J. Pharm. exp. Therapeutics

234 (1985), 435), insbesondere aber die in der EP-OS 271 013 genannten Verbindungen, vorzugsweise die R(-)-4-[1-Methoxy-2-(4-chlorphenylsulfonamido)ethyl]-phenylessigsäure (= B) in Betracht.

5

Sowohl die Calcium-/Serotonin-Rezeptorantagonisten als auch die TXA₂-Rezeptorantagonisten können saure oder basische Gruppen enthalten. Ist das der Fall, können sie in Form von Salzen in dem Arzneimittel vorliegen. Zur Salzbildung kommen physiologisch verträgliche Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amido-sulfonsäure, Benzoesäure oder Weinsäure oder aber physiologisch verträgliche Basen wie die Hydroxide und Hydrogencarbonate von Aluminium, Calcium, Kalium, Natrium, Lithium, Magnesium, Diethanolamin, Ethylendiamin oder Meglumin in Frage.

Calcium-/Serotonin-Antagonist und TXA₂-Rezeptorantagonist liegen 20 in der Mischung in Mengen vor, die um den Faktor 2 bis 5 unter der unteren Grenze der Einzeldosierungen liegen. In der Regel liegt das Verhältnis der Mengen TXA₂-Rezeptorantagonist zu Calcium-Serotonin-Antagonist im Bereich von 10:1 bis 1:10. Für eine Kombination aus A und B liegt dieses Verhältnis vorzugsweise 25 bei 5:1 bis 1:5.

Die neue Arzneimittelkombination verbessert die thrombose-hemmenden und antivasospastischen Eigenschaften im Vergleich zu den Einzelbestandteilen der Kombination in unerwarteter, über-additiver Stärke. Insbesondere kann durch die Kombination die 30 Dosis der Einzelbestandteile und somit die Intensität und Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen drastisch vermindert werden. Sie eignet sich daher zur Therapie und Prophylaxe von Symptomen, die durch Störungen der Myokarddurchblutung bei 35 koronarer Herzerkrankung bedingt sind, d.h. aller Angina-pectoris-Formen, zur Nachbehandlung des Herzinfarktes, zur Anwendung vor und nach Ballondilatation und Bypass-Operationen, sowie als Begleitmedikation während und nach thrombolytischer Therapie.

40

Die erfindungsgemäßen Erzeugnisse können parenteral, vorzugsweise aber oral verabfolgt werden. Zur oralen Applikation eignen sich insbesondere Tabletten, Dragees und Kapseln. Besonders geeignet sind Retardformen. Für die Herstellung der genannten Formen 5 eignen sich die bekannten Verfahren, wie sie beispielsweise in H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978, beschrieben sind. Es ist auch möglich, die Einzelbestandteile der Mischung zu Applikationsformen zu verarbeiten und diese zusammen zu verpacken, beispielsweise in 10 einer Durchdrückpackung.

Beispiel 1

15 Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

10 mg Substanz A
50 mg Substanz B
80 mg Maisstärke
20 5 mg PVP
45 mg Milchzucker
1 mg Magnesium-Stearat

Beispiel 2

25 Es wurden Filmtabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

10 mg Substanz A
50 mg Substanz B
30 60 mg Kernmasse
10 mg Filmcoatingschicht.

35 Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586).

Die Filmcoatingschicht besteht aus

- 50 % Methylhydroxypropylcellulose
- 10 % PEG 400
- 5 20 % Talkum
- 15 % PEG 8000
- 5 % Farbanteil (davon 4 % TiO₂)

Beispiel 3

10

Herstellung von Retardtabletten:

- 10 mg Substanz A
- 50 mg Substanz B
- 15 200 mg Natriumalginat
- 20 mg Eudragit®RS (Methyl-Acrylsäurepolymerisat)
- 20 mg PVP
- 17 mg Cellulose
- 3 mg Magnesium-Stearat
- 20 15 mg Lack (Filmcoatingschicht wie in Beispiel 2).

25

30

35

40

Patentansprüche

1. Erzeugnisse, enthaltend einen Calcium-/Serotonin-Antagonisten und einen TXA₂-Rezeptorantagonisten.
- 5 2. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1 als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen Anwendung in fixer Kombination oder getrennt zur gleichzeitigen oder zeitlichen abgestuften Anwendung.
- 10 3. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Calcium-/Serotonin-Antagonist zu TXA₂-Rezeptorantagonist im Bereich von 10:1 bis 1:10 liegt.
- 15 4. Verfahren zur Herstellung eines Erzeugnisses enthaltend einen Calcium-/Serotonin-Antagonisten und einen TXA₂-Rezeptorantagonisten, dadurch gekennzeichnet, daß man die beiden Antagonisten im Verhältnis 10:1 bis 1:10 miteinander mischt und die so erhaltene Mischung zu einer galanischen Applikationsform verarbeitet.

20

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 92/00908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. ⁵ A 61 K 45/06, A 61 K 31/275 // (A 61 K 31/275, A 61 K 31:18)
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. ⁵ A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | EP, A, 0405391 (CIBA-GEIGY AG) 2 January 1991, see abstract; claims 46-50 | 1-4 |
| X | EP, A, 0351755 (E.R. SQUIB & SONS, INC.) 24 January 1990, see claims 1-2 | 1-4 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 28 July 1992 (28.07.92) | Date of mailing of the international search report 26 August 1992 (26.08.92) |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP 92/00908**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1-4** because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
A chemical compound cannot be fully defined by its effect. The designations "Calcium- 1 serotonin antagonists" and "TXA2 receptor antagonists are unclear and only partially searchable. The search has been limited to substances protected by pharmacological data.

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9200908
SA 58939

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------|---------------------|
| EP-A- 0405391 | 02-01-91 | AU-A- | 5781190 | 03-01-91 |
| | | CA-A- | 2019808 | 28-12-90 |
| | | JP-A- | 3031261 | 12-02-91 |
| | | US-A- | 5025025 | 18-06-91 |
| EP-A- 0351755 | 24-01-90 | JP-A- | 2088527 | 28-03-90 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00908

I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.C1.5 A 61 K 45/06 A 61 K 31/275 // (A 61 K 31/275
A 61 K 31:18)

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff⁷

| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole |
|-----------------------|------------------------|
| Int.C1.5 | A 61 K |

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

| Art. ¹⁰ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
|--------------------|--|----------------------------------|
| X | EP,A,0405391 (CIBA-GEIGY AG) 2. Januar 1991, siehe Zusammenfassung; Ansprüche 46-50 ---- | 1-4 |
| X | EP,A,0351755 (E.R. SQUIB & SONS, INC.) 24. Januar 1990, siehe Ansprüche 1-2 ---- | 1-4 |

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

^{"A"} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

^{"E"} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

^{"L"} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)

^{"O"} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

^{"P"} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

^{"T"} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

^{"X"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

^{"Y"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

^{"&"} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

| | |
|--|--|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 28-07-1992 | 26.08.92 |
| Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten LEHERTE C. |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Ebehörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. 1-4
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

Eine chemische Verbindung kann nicht vollständig durch ihre Wirkung definiert werden. Die Bezeichnungen "Calcium- 1 Serotonin-Antagonisten" und "TXA2-Rezettorenantagonisten" sind undeutlich und nur teilweise recherchierbar. Die Recherche wurde auf die durch pharmakologische Daten geschützte Substanzen eingeschränkt.
3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200908
SA 58939

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/08/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| EP-A- 0405391 | 02-01-91 | AU-A- 5781190 CA-A- 2019808 JP-A- 3031261 US-A- 5025025 | 03-01-91 28-12-90 12-02-91 18-06-91 |
| EP-A- 0351755 | 24-01-90 | JP-A- 2088527 | 28-03-90 |